

(Aus dem Kinderspital Basel [Vorsteher: Prof. Dr. A. Hottinger].)

Ein Beitrag zur Therapie des Asthma bronchiale mit Cortison im Kindesalter

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde an der Medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Felix Wyler

von Basel

Basel 1958



VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Med. Fakultät genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. A. *Hottinger*.

Tag der Promotion: 21. November 1956.

Herrn Prof. Hottinger möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine freundliche Unterstützung bei ihrer Abfassung meinen herzlichen Dank aussprechen.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546715_0109

Von den zahlreichen Steroiden der Nebennierenrinde werden Cortison und Hydrocortison therapeutisch verwendet. Die Wirkung dieser Hormone ist qualitativ ungefähr gleich, in quantitativer Hinsicht besteht ein Unterschied, indem Hydrocortison 2—3mal wirksamer ist als Cortison. Das neuerdings verwendete Prednison (Meticorten, Ultracorten) hat im Gegensatz zu den beiden andern Hormonen nur eine relativ geringe Wirkung auf den Salzstoffwechsel und ist im übrigen 4—5mal wirksamer als Cortison. ACTH wirkt über die Stimulierung der Nebenniere und bewirkt so eine Mobilisierung mehrerer Hormone, insbesondere aber des Hydrocortisons.

Diese Tatsache und die klinische Erfahrung, daß die Wirkung von Cortison/Hydrocortison und ACTH praktisch die gleiche ist, mögen rechtfertigen, daß in der folgenden Literaturstudie die Verwendung der drei Hormone für die Therapie des Asthma bronchiale gemeinsam besprochen wird.

Grundlegendes über die Wirkung von ACTH und Cortison.

Bei intakter Nebenniere und intaktem Hypophysenvorderlappen, wenn also keine Substitutionstherapie getrieben werden muß, betreffen die bis jetzt bekannten Wirkungen von ACTH und Rindensteroiden (= A/C),

1. den *Stoffwechsel* im Elektrolyt- und Wasserstoffwechsel, im Stickstoff-Stoffwechsel, im Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel,
2. die *Zellen und Gewebe des Mesenchyms*: das lymphatische Gewebe, das reticuloendotheliale Gewebe, das Bindegewebe und die Basalmembranen,
3. haben A/C einen hemmenden Einfluß auf *Entzündungen* infektiöser, toxischer und allergischer Genese.

Spezielle Wirkungen, die für Allergien von Interesse sind.

Die therapeutischen Erfolge dieser Hormone bei allergischen Erkrankungen führten dazu, ihre Wirkung auf die *immunologischen Erscheinungen* näher zu untersuchen.

1. *Anaphylaktischer Schock*: Adrenalektomie erhöht die Empfindlichkeit auf den anaphylaktischen Schock bei Tieren (Maus z. B.) (1). Mit großen Dosen A/C konnte der anaphylaktische Schock beim Meerschweinchen abgeschwächt und bei der Maus verhindert werden (2, 1).

2. *Lokale Anaphylaxie*: Durch A/C kann das aktive Arthus-Phänomen, wenn die Hormone in der Sensibilisierungsperiode gegeben werden, abgeschwächt werden (3). Auf das passive Arthus-Phänomen besteht keine Wirkung (4, 3). Der Spät-Typ der allergischen Hautreaktion, die Tuberkulinreaktion, wird durch A/C verhindert oder verzögert (5, 6).

3. *Hautteste und passive Antikörperübertragung* (Prausnitz-Küstner). Scratch- und intracutan-Teste bleiben unter A/C unbeeinflusst (7, 8), der Prausnitz-Küstner'sche Versuch kann in seinen Auswirkungen abgeschwächt werden, wenn vor der Antikörperübertragung lokal Cortison appliziert wurde (1).

4. *Beziehungen von A/C zur Antikörperbildung*: Bei Untersuchungen am Menschen wurde in allen Fällen eine Senkung der γ -Globulinkonzentration gefunden. Der Antikörpertiter aber blieb unter A/C unverändert (9, 10, 11). Dazu ist zu sagen, daß sich die Antikörper bei sensibilisierten Organismen nicht nur in der γ -Globulinfraktion befinden und daß eine Vermehrung der γ -Globuline nicht parallel mit einer Erhöhung der Antikörperproduktion einhergehen muß (52, 12). Die AK-Bildung nach Typhus-Impfung, gemessen am Agglutinin-Titer (Widal), war gleich hoch bei Patienten mit und ohne A/C-Behandlung (13, 14). Auch auf die Diphtherie-Antitoxin-Bildung besteht kein Einfluß (15).

An Versuchen bei Maus und Kaninchen wurde jedoch gezeigt, daß die Hormone imstande sind, eine deutliche Hemmung der AK-Bildung zu verursachen (1, 16, 17). Lymphocyten, Plasmazellen und die Zellen des RES produzieren Antikörper. Die unter A/C erfolgende Involution dieser Gewebe und die damit einhergehende AK-Verminderung im Tierversuch lassen einen Zusammenhang vermuten (1, 18).

5. *Beziehungen zwischen A/C und Histamin*: Die Allergieformen, wie Asthma, Heufieber und Ekzem, sind alle mit einem veränderten Histamin-Stoffwechsel verbunden. Die therapeutische Wirkung von A/C bei diesen Affektionen geht aber nicht über einen Antihistamin-Effekt. Wenn bei einem Asthmapatienten z. B. die klinischen Symptome durch A/C behoben werden, bleiben die Hautteste oder die Histamin-Hautquaddel — beide durch Antihistaminica veränderlich — unbeeinflusst (19, 20). Auch im Experiment *in vitro* wurde gefunden, daß A/C nicht vermag, ein durch Antigen-Antikörper-Reaktion bedingtes Freiwerden von Histamin zu verhindern (21, 22). Trotzdem besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen NNR-Hormonen und Histamin-Stoffwechsel: Eine NNR-lose Ratte ist empfindlicher auf Histamin, auch steigt die Histaminkonzentration verschiedener Organe, wenn das Tier adrenaletomiert ist (23). Beim Asthma- und Heufieberpatienten ist die Histaminausscheidung im beschwerdefreien Intervall erhöht, während der Attacken vermindert und unter A/C-Medikation erhöht (19).

Zur Klärung der A/C-Wirkung bei allergischen Entzündungen tragen auch die Untersuchungen über den *antiphlogistischen* Mechanismus bei: Die Kapillardilatation, die Gefäßpermeabilität und die Ödembildung wird durch A/C vermindert, die Zahl der Lymphocyten und der Makrophagen ist herabgesetzt, ihre Phagocytosefähigkeit eingeschränkt. Die Hormone dämpfen also die Antwort des Gefäß-Bindegewebe-Apparates auf den entzündlichen Reiz (1).

Bei der Besprechung der Wirkungsweise der NNR-Hormone muß aber auch daran gedacht werden, daß die Anwendung von A/C bei Asthma eventuell doch zum Teil Substitutionstherapie bedeutet. Schon in Selyes Theorien über «stress» und «general adaption syndrome» wird davon gesprochen. Neuere Untersuchungen über Hormonausscheidung bei Asthma zeigen, daß der Asthma-patient kleinere Urin-Glucocorticoid-Mengen ausscheidet als der Normale. Bei einer Besserung des Asthmas durch andere Mittel als A/C oder in einer längeren anfallsfreien Zeit wird die Urin-Glucocorticoid-Ausscheidung höher. Dieser Befund läßt sich so interpretieren, daß der Patient infolge Hypofunktion des Hypophysen-NNR-Systems auf einen Stimulus nicht wie der Normale mit einer genügenden Hormonausschüttung antworten kann (24).

Klinische Erfahrungen in der Literatur (beim Erwachsenen und Kind).

Die entzündungshemmende Wirkung von A/C, ihr Einfluß auf Allergien und Immunreaktionen führten zur Anwendung bei Ekzem, Heuschnupfen und Asthma bronchiale.

Seit 1950 finden sich in der medizinischen Literatur Arbeiten über ACTH und Cortison bei Asthma bronchiale. Man findet sie in den Bänden der Allergie und der inneren Medizin, in den Zeitschriften der Pädiatrie wurde dagegen sehr wenig über dieses Thema veröffentlicht. Ein Grund dafür mag sein, daß schon unter den ersten und ausführlichsten Publikationen amerikanischer Autoren, die über Hunderte von Fällen berichten, ungefähr 10% Kinder vorkommen.

Alle Autoren sind sich einig, daß die Gabe von A/C eine hochwirksame symptomatische Therapie des akuten Asthmaanfalls darstellt. Die allgemein verwendete durchschnittliche Dosis für den Erwachsenen ist folgende:

ACTH: 100 mg/die i.m. während 4—5 Tagen.

Cortison: 200 mg/die i.m. oder p.o. während 8—10 Tagen.

Hydrocortison: 100 mg/die p.o. während 8—10 Tagen.

ACTH i.v. 20 mg/die als Tropfeinlauf.

Mit ACTH i.m. werden ca. 50% vollständig beschwerdefrei, 30% gebessert und 20% unbeeinflusst. Cortison hat dieselben Resultate, während mit Hydrocortison bei 95% eine Besserung eintritt. Fast ebenso wirksam wie Hydrocortison erwies sich der intravenöse ACTH-Tropfeinlauf (25-38, 13). Über Prednison wurde noch nichts in der uns zugänglichen Literatur veröffentlicht.

In einem Tierversuch wurde die Wirksamkeit verschiedener Antiasthma-

tica (Pyribenzamin, ACTH, Cortison, Humanserum u. a.) verglichen: Meer-schweinchen wurden mit Ovalbumin sensibilisiert, dasselbe Antigen als Aerosol löste bei den Tieren typische Asthmaanfälle aus. Der therapeutische Effekt der verglichenen Substanzen wurde gemessen an der Zeit vom Moment der Aerosol-Einatmung bis zum Auftreten des Anfalls. Von den geprüften Mitteln hatten Cortison und ACTH mit Abstand die besten Resultate (39).

Leider ist nach einer wirkungsvollen initialen Hormontherapie die beschwerdefreie Zeit kurz, *Recidive* treten bei allen diesen Behandlungsarten nach spätestens 3—4 Wochen wieder auf, nur in seltenen Fällen erst nach Monaten.

Die *Recidive* werden oft durch Infektionen des Respirationstraktes ausgelöst. Man fand dabei am häufigsten als Erreger *Haemophilus influenzae* und *Haemophilus haemolyticus*, daneben noch β -haemolytische Strepto- und Pneumokokken (40).

Um den kurzen Remissionen zu begegnen, versuchte man Depot-Präparate, Kombinationstherapien und langdauernde Hormontherapie bei niedriger Dosierung.

Eine sog. «*maintenance*»-Dosis von 75 mg Cortison pro Tag über Monate und Jahre hatte guten Erfolg, doch wurden bei dieser Dauertherapie in den meisten Fällen Nebenwirkungen beobachtet (s. später). An *Kombinationstherapien* ist namentlich die gemeinsame Gabe A/C + Antibiotica zu nennen. Die Erfolge sind besonders dann groß, wenn eine infektiöse Komponente neben dem reinen Asthmaanfall zu behandeln ist. Dies gilt insbesondere für mit Infekten parallel gehende *Recidive* und für Kinder. Sehr gute Resultate wurden der Kombination A/C mit Fiebertherapie zugeschrieben, wobei das Fieber mit Pyrufer, Milchinjektionen oder Terpentinsabszeß erzeugt wurde. Über eine 18 Monate dauernde *Recidivfreiheit* berichtet eine Arbeit, wo mit ACTH i.v. eine Bluttransfusion kombiniert wurde (41, 42, 43).

Nicht nur bei Dauertherapie, sondern schon nach 1wöchiger ACTH- oder Cortisonbehandlung konnten *Nebenwirkungen* beobachtet werden.

Die häufigsten *Nebenwirkungen* sind folgende:

Gewichtszunahme, z. T. echte Adipositas mit Cushing-artigem Mondgesicht und Stamm-Fettansatz, z. T. durch Oedeme bedingt. Akne, Hirsutismus, Menstruationsstörungen, Hypertonie, Infektanfälligkeit, erniedrigte KH-Toleranz, erniedrigte Blut-Kalium-Konzentration.

Nebenerscheinungen schwererer Art, die auch seltener beschrieben wurden, sind: Magen-Darm-Blutungen und Perforation eines Ulcus der Darmwand, Psychosen, Osteoporose, Tbc-Aktivierung, Wachstumsstillstand.

Aus der Literatur sind noch weiter bekannt: Hyper- und Hypcholesterinämie, Pneumokokkenperitonitis, epileptiforme Krämpfe, verstärkte Hautpigmentation, Adynamie und Areflexie, Thrombo-Embolie, verschlechterte Wundheilung, Vit. C-Mangel mit Haemorrhagien (44, 45, 46).

2 Fälle von Osteoporose mit Kompressionsfrakturen mehrerer Wirbel wurden bei langdauernder A/C-Therapie beobachtet. Beim einen Patienten dauerte die Behandlung 216 Spitaltage zu 100 mg Cortison, beim andern 2½ Jahre mit ca. 50 mg Cortison pro Tag. Diese schwere Komplikation konnte durch sofortiges Absetzen der Cortisontherapie und mit der Verabreichung von Testosteron geheilt werden. Testosteron ist auch bei der als Begleitsymptom des Cushing bekannten Osteoporose sehr wirksam (44, 47).

Ein Syndrom «following abrupt cessation of prolonged cortison therapy» wurde beschrieben. Bei 19 von 31 lange behandelten Asthmapatienten traten nach plötzlichem Absetzen der Therapie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Muskel- und Gelenkschmerzen auf (50).

Unter Nebenwirkungen sind auch noch einige Beobachtungen von ACTH-Überempfindlichkeitsreaktionen zu nennen, die auf artfremdes Eiweiß von schlecht gereinigten Hypophysenpräparaten zurückzuführen sind (48).

Eine nur selten erwähnte Nebenerscheinung des Cortisons ist seine hemmende Wirkung auf Antibiotica. Dieser schädliche Einfluß konnte wesentlich abgeschwächt werden durch Vit. B₁₂ und Cholin. Die Mortalität schwererer Infektionen unter Cortison betrug ohne diese Vitamine 40%, mit Vit. B₁₂ und Cholin 12% (49).

Als Maßstab für den therapeutischen Erfolg einer Hormontherapie bei Asthma wurde neben der klinischen Besserung vielerorts die Zunahme der Vitalkapazität benützt. Der Erfolg einer A/C-Behandlung ist aber auch so zu erkennen, indem gewisse Antigene (Nahrungsmittel, Staub, Pollen), die beim Patienten immer Anfälle ausgelöst hatten, nunmehr ohne weiteres ertragen werden.

Auch konnte ein nach ACTH-Therapie aufgetretenes Recidiv mit einer sonst unwirksamen Konzentration Adrenalin im Spray (1 : 100) coupiert werden (51).

Eigene Beobachtungen.

In den Jahren 1952—55 waren 201 Patienten mit der Diagnose Asthma bronchiale oder Bronchitis asthmatica im Kinderspital Basel hospitalisiert. Bei 42 dieser Kinder wurde als Therapie Cortison verwendet, oft als alleinige Behandlung, aber auch in Kombination mit den üblicherweise bei Asthma angewendeten Medikamenten, wie Asthmolysin, Taumasthman und anderen. Der therapeutische Erfolg war mit Ausnahme eines Falles bei allen Patienten gut.

Die klinischen Beobachtungen sind in den folgenden Tabellen Ia und Ib zusammengefaßt.

Erläuterungen zur Tabelle Ia und Ib.

Dosierung nach Schema I: Behandlungsprinzip mit absteigenden Dosen.

Dosierung nach Schema II: Behandlungsprinzip mit gleichbleibenden Dosen.

Dosierung nach Schema III: Unterschiedliche Dosen. Die Behandlung richtete sich nur nach dem klinischen Bild.

Anti-Infekt-Therapie: E = Elkosin

P = Penicillin

A = Aureomycin

T = Terramycin

I = Ilotycin

Diagnose A = Asthma ohne starke infektiöse Komponente.

B = mit starker infektiöser Komponente (Bronchitis asthmatica).

TABELLE Ia.

	Name	Alter	Initialtherapie mit	Erfolg	1. Co- Cabe	allein od. komb.	Dosierung		
							initial mg	total mg	Sche- ma
1.	U. M.	2½ J.	Asthmolysin	—	20. Tg.	komb.	25	90	III
2.	J. W.	14 Mt.	Penicillin	—	52. Tg.	allein	30	420	II
			Asthmolysin						
3.	U. S.	1 J.	Penicillin	++	2. Tg.	komb.	50	150	III
			Asthmolysin						
			Taumasthman						
4.	A. B.	8½ J.	Asthmabett	—	5. Tg.	allein	75	650	I
5.	R. B.	2 J.	Penicillin	—	41. Tg.	komb.	25	125	II
6.	H. K.	1½ J.	Cortison	+	1. Tg.	komb.	50	200	II
7.	H. B.	5 J.	Cortison	++	1. Tg.	komb.	50	650	III
8.	P. E.	5½ J.	Asthmolysin	++	2. Tg.	komb.	25	750	III
			Asmac						
9.	U. R.	6 Mt.	Penicillin	—	13. Tg.	komb.	20	160	II
10.	C. S.	4 Mt.	Asthmolysin	++	11. Tg.	allein	50	500	II
11.	A. Z.	2 J.	Cortison	+	1. Tg.	komb.	10	55	III
12.	M. S.	1 J.	Cortison	+	1. Tg.	komb.	25	160	I
13.	N. B.	7 J.	—		3. Tg.	allein	75	750	II
14.	C. G.	3 J.	Cortison	++	1. Tg.	allein	40	325	I
15.	R. M.	4 J.	Penicillin	++	3. Tg.	allein	75	775	I
16.	M. S.	3 J.	Asthmolysin	++	3. Tg.	allein	60	450	I
17.	D. G.	22 Mt.	Cortison	++	1. Tg.	komb.	60	720	I
18.	E. B.	2 J.	Cortison	++	1. Tg.	komb.	50	360	I
19.	M. St.	2½ J.	Cortison	++	1. Tg.	komb.	20	510	III
20.	P. P.	7 J.	Asthmolysin	—	2. Tg.	komb.	110	560	I
21.	A. Z.	2½ J.	Cortison	+	1. Tg.	allein	45	365	III
22.	W. G.	3 J.	Cortison	+	1. Tg.	komb.	30	210	II
23.	C. D.	16 Mt.	Asthmolysin	—	2. Tg.	allein	15	100	I
24.	E. H.	4 Mt.	Cortison	+	1. Tg.	allein	25	105	III
25.	A. B.	3 Mt.	—		8. Tg.	allein	10	140	II
26.	S. G.	4 Mt.	Elkosin	—	8. Tg.	allein	10	100	II
27.	S. S.	15 Mt.	Elkosin	—	5. Tg.	komb.	30	210	II
			Asthmolysin						
28.	L. F.	7 Mt.	Asthmolysin	—	3. Tg.	komb.	30	420	III
29.	R. M.	19 Mt.	Cortison	+	1. Tg.	komb.	40	515	I
30.	P. H.	1 W.	Penicillin	—	38. Tg.	komb.	15	150	II
31.	H. B.	6 J.	Cortison	++	1. Tg.	allein	45	720	I
32.	J. B.	2 J.	Cortison	++	1. Tg.	komb.	50	220	III
33.	R. W.	13 J.	Asthmolysin	++	2. Tg.	komb.	75	1450	III
34.	A. T.	1 J.	Taumasthman	—	2. Tg.	komb.	15	110	I
			Elkosin						
35.	S. B.	9 J.	Ultracorten	+	1. Tg.	allein	15	170	I
36.	H. B.	6 J.	Asthmolysin	—	2. Tg.	allein	100	925	I
37.	E. L.	3 J.	Cortison	++	1. Tg.	komb.	100	1025	I
38.	R. G.	1½ J.	Asthmolysin	—	2. Tg.	komb.	100	100	III
			Taumasthman						
39.	E. E.	4 J.	Cortison	++	1. Tg.	komb.	100	100	III
40.	M. S.	3 J.	Cortison	±	1. Tg.	allein	100	1350	I
41.	E. D.	16 Mt.	Cortison	++	1. Tg.	allein	25	370	I
42.	M. M.	6 Mt.	Cortison	—	1. Tg.	komb.	15	465	I

TABELLE Ib.

Fall	Dauer der Co-Th. Tg.	Zeitpunkt d. Wirkung nach 1. Co-Appl. besser normal Std. Tg.		Recidive Behand- lung mit Tage nach Abs.		Anti-Infekt. Therapie	Schwere des Falles	Diagnose	Dosierung mg pro kg.	
									init.	total
1.	3	5	6	10	Aerolin- spray Cortison	P	++	A	2,2	7,8
				11						
2.	14		6	2	—	P	++	B	3,5	49
3.	5		5	18	Cortison	P	+	A	5,5	16,6
				22	Cortison					
				13	—					
4.	10	1	8			I	+	B	3,4	29
5.	5		2			P	+	B	2,0	10
6.	4		5			E	+	A	3,5	14
7.	9	½	1			P	++	A	2,9	37
8.	16		7			P	++	B	1,4	42
9.	8		7			P	+	B	2,8	22,4
10.	10		1			P	++	A	6,5	65
11.	8		2			—	+	B	0,9	5
12.	10	2	6			P	++	B	2,5	16
13.	10		6			—	+	A	1,9	19
14.	8	½	8			P	+	A	2,8	22
15.	14		7			P	+	A	4,5	47
16.	14	2	14			P	++	A	4,5	34
17.	15	1	4			P	++	A	4,5	56
18.	12	1	5			P	++	A	4,5	33
19.	17	1	8	17	Cortison	—	++	A	1,5	40
				14	Cortison					
20.	7	3	1			T	++	A	5,5	28
21.	9	3	7			—	+	A	3,4	28
22.	7	2	7	30	—	—	+	A	2,0	14
23.	9		6			P	+	B	1,5	10
24.	5		5			P	++	B	4,7	21
25.	14		8			E	+	B	1,3	18
26.	10	3	10			E	+	B	1,5	15
27.	7	1	7			E	+	B	2,7	19
28.	18		10			P	+	B	3,8	53
29.	10	2	5			P	++	B	4,0	51,5
30.	10	Versager				P			3,9	39
31.	15	1	1		Cortison	—	++	A	2,25	37
32.	10	1	10			E	+	A	4,0	18
33.	20	2	14			—	++	A	2,0	40
34.	11	3	8	6	Taumasth. Asthmol.	P	+	A	1,8	16
35.	13		6			T	++	A	0,6	6
36.	13			12 Std.	Cortison	A	++	A	5,0	46
				3	—					
37.	16	1	1½			A	++	A	7,0	70
38.	1		½			A	+	B	9,0	
39.	1		1			A	+	B	7,5	
40.	18		9			A	+	B	7,7	104
41.	12	1	7	4	Cortison	A	++	B	2,9	44
42.	14		14			E	++	B	2,0	63

Altersverteilung.

Das jüngste der untersuchten Kinder war eine Woche alt, das älteste 13 Jahre. Von 23 Kindern unter zwei Jahren sind zwei Drittel Fälle von Asthma mit starker infektiöser Komponente, eingereiht unter der Diagnose Bronchitis asthmatica. Unter den 19 Kindern zwischen 2 und 13 Jahren finden sich nur noch ein Viertel, bei denen der Infekt eine größere Rolle spielt. Bei den jüngeren Asthmatikern steht also die Bronchitis stark im Vordergrund.

Aber nicht nur die neben dem Asthma klinisch manifeste Infektion des Respirationstraktes ist beim Kleinkind häufiger, sondern auch der Infekt als aetiologischer Faktor des Asthmas: Von 400 Kindern unter 3 Jahren ist bei 87% der Infekt allein oder in Kombination mit andern Faktoren die Ursache des Asthmas (54).

Trotz diesem Unterschied sind in beiden Gruppen, in dieser mit der Diagnose Bronchitis asthmatica wie in jener mit der Diagnose Asthma bronchiale, die Kinder zur Bekämpfung des ihnen gemeinsamen allergischen Bronchospasmus mit Cortison behandelt worden und werden im folgenden zusammen besprochen.

Anamnese.

Eine familiäre Belastung ist bei 22 Fällen nachzuweisen. Nach der persönlichen Anamnese hatten 13 Kinder vor ihrem ersten Asthmaanfall ein Ekzem, bei zweien davon war es noch akut und bei fünfen als chronisches Ekzem sichtbar.

Bei den wenigsten ist eine längere Asthmaanamnese zu erheben. Meist handelt es sich bei unsern Fällen um Kinder, bei denen die Spitalbehandlung ganz zu Beginn des Leidens einsetzte. So hatten nur 16 eine Beschwerdezeit, die länger als ein paar Tage dauerte.

Initialtherapie.

Die erste Behandlung bei Spitaleintritt, meist zur Couperung eines Anfalles, wird getrennt besprochen von der folgenden Therapie, die sich selten mehr mit ganz akuten Zuständen zu befassen hat.

Die Initialtherapie bestand 20mal in der Verabreichung von Asthmolysin bzw. Taumasthman, Penicillin oder Elkosin. Bei 13 Patienten wurde Cortison kombiniert mit Asthmolysin und bei 6 Patienten Cortison allein gegeben. Als gute Wirkung wurde ein weitgehendes Verschwinden der Symptome innerhalb maximal 24

Stunden nach erfolgter Initialtherapie angesehen. Dieser Erfolg trat ein bei 16 Fällen, wovon 2 Cortison allein, 8 Cortison kombiniert mit Asthmolysin und 6 kein Cortison erhalten hatten.

Von den 20 Patienten, deren Initialtherapie ohne Cortison durchgeführt worden war, verzeichneten also nur 6 die gewünschte Besserung, während von den 19 mit Cortison 10 ihre Symptome nach spätestens 24 Stunden verloren.

Über Applikation und Dosierung der Initialtherapie s. später.

Spätere Therapie.

Wo zur Initialtherapie kein Cortison verwendet worden war, wurde im späteren Verlauf des Spitalaufenthaltes die Hormonbehandlung durchgeführt. Dabei verstrichen zuerst Zeiträume bis zu 51 Tagen, in denen ohne Erfolg die üblichen Antiasthmatica verabreicht wurden. Der therapeutische Erfolg einer ersten Cortisonapplikation läßt sich aber auch durch noch so lange vorangegangene Behandlungsversuche mit andern Mitteln nicht beeinflussen. So hat die Hormonbehandlung in allen unsern Fällen mit einer einzigen Ausnahme nach wenigen Tagen eine volle Beschwerdefreiheit gebracht. Gemessen wurde der Erfolg an der Zeit, die verging zwischen der ersten Cortisongabe und dem vollständigen Verschwinden der Symptome, also nicht nur einer subjektiven Besserung, sondern auch einer perkutorisch und auskultatorisch normalisierten Lunge.

Die kürzeste Dauer betrug 1 Tag die längste 14 Tage, im Durchschnitt 6 Tage. Der einzige Versager war ein Fall von spasmodischer Bronchitis mit Bronchopneumonie, der unter der falschen Diagnose Bronchitis asthmatica zu Unrecht mit Cortison behandelt wurde.

Applikation, Dosierung und Behandlungsdauer.

Applikation: Prinzipiell wurde peroral verabreicht, i.m. Injektionen lediglich als Initialtherapie zur rascheren Wirkung des Cortisons. Von den oben besprochenen 10 Patienten, bei denen die Initialtherapie mit Cortison eine prompte Wirkung zeigte, ist 7mal diese erste Gabe i.m. verabreicht worden.

Dosierung der Initialtherapie: Die Dosierung der ersten Cortisongabe ist im allgemeinen höher als die der folgenden. So bedeutet die Initialdosis für die meisten Fälle gleichzeitig die Maximaldosis der entsprechenden Hormonbehandlung. Die angewendeten

Cortisonmengen bewegen sich zwischen 15 und 110 mg initial. Für Kinder bis zu 18 Monaten wurde die Dosis von 50 mg pro die nicht überschritten, bei älteren Patienten von 1½ bis 13 Jahren wurde bis zu 110 mg pro die initial dosiert, im Mittel aber um 50 bis 75 mg.

Behandlungsdauer: Für die nächsten Tage wurde Cortison in der initialen Dosierung weiter verabreicht und dann in den meisten Fällen sukzessive abgebaut. Auf der Minimal-End-Dosis von 5 bis 25 mg war man auf diese Weise nach 7, 10 oder 14 Tagen angelangt. Zum Beispiel: Initialdosis 100 mg pro die bis zum 3. Tag, 4.—6. Tag 75 mg pro die, 6.—8. Tag 50 mg, 9.—10. Tag 25 mg, 11.—12. Tag 10 mg und 13.—14. Tag je 5 mg pro die.

Nach einem solchen 7-, 10- oder 14-Tage-Schema wurde zwanzigmal dosiert, nach dem 14-Tage-Schema am häufigsten (12mal) nach dem 10- bzw. 7-Tage-Schema bei 6 bzw. 2 Fällen.

Ein anderes Behandlungsprinzip war die Verabreichung derselben Dosis über 5—14 Tage, im allgemeinen über 10 Tage. Dieses Schema wurde in 11 Fällen angewendet. In weiteren 11 Fällen folgte die Behandlung keinem Zeitschema, die Dosierungsdauer richtete sich nach dem klinischen Bild.

Über die Vorzüge einer der drei Behandlungsarten kann bei unseren 42 Fällen nichts ausgesagt werden. Doch stets ist diejenige Therapie vorzuziehen, bei der nach einer wirksamen Initialdosis für die folgende Behandlung so dosiert wird, daß — wegen der Gefahr von Nebenwirkungen — die total verabreichte Cortisonmenge möglichst klein bleibt. Die Cortisonbehandlung dauerte 1 bis 20, im Durchschnitt 10 Tage.

Wonach richtet sich die Höhe der Dosierung?

Fälle von Asthma bronchiale mit starker infektiöser Komponente (= B-Fälle) erhielten neben Cortison Antibiotica oder Sulfonamide. Es wäre denkbar, daß schon durch diese antiinfektiöse Behandlung die Beschwerden so weit gebessert wurden, daß eine kleinere Cortisonmenge nötig war als bei den Fällen mit reinem Asthma bronchiale (= A-Fälle).

Die Totalmengen Cortison für eine Behandlungsdauer betragen für A-Fälle im Mittel 520 mg, während für B-Fälle 350 mg genügten. Nun sind aber in der B-Gruppe mehr jüngere Kinder unter 2 Jahren vertreten, die entsprechend ihrem Alter eine kleinere Cortisonmenge erhielten. Auch ist die durchschnittliche To-

talmenge Cortison pro kg Körpergewicht für B-Fälle 32,6, für A-Fälle 32,7 mg!

Damit ist gezeigt, daß die Asthmafälle mit infektiöser Komponente trotz Antibiotica gleich hoher Cortisonmengen bedurften.

Wir haben unsere Patienten je nach der Schwere des Zustandes zur Zeit der 1. Cortisonapplikation in schwerere (++) und leichtere (+) Fälle eingeteilt. Als schweren Zustand bezeichneten wir ein klinisches Bild mit starker Dyspnoe, Beanspruchung der auxiliären Atemmuskulatur, Gesichtszyanose und auskultatorischem Giemen und Pfeifen. Ein leichter Fall hatte neben dem auskultatorischen Befund eine mäßige Dyspnoe ohne Cyanose. Die benötigten totalen Cortisonmengen waren für die schweren Fälle höher als für die andern, in Zahlen: ++ Fälle durchschnittlich 573 mg pro Behandlungsperiode, + Fälle 337 mg.

Es wurde auch versucht, das Cortison *pro kg* zu dosieren: die Höhe der Dosis mußte sich aber immer wieder dem klinischen Zustand anpassen. Es kann weder für die Initialtherapie noch für die folgende Behandlung eine pro-kg-Dosis angegeben werden.

Die Dosierung richtet sich also nach dem Alter und nach der Schwere des Falles. Als maximale Einzeldosis kann die höchste Initialdosis von 110 mg i.m. betrachtet werden.

Totale Cortisonmenge in einer Behandlungsperiode: Verabreicht wurden minimal 90, maximal 1450 mg, im Durchschnitt 450 mg in einer Behandlungsperiode von durchschnittlich 10 Tagen.

Recidive.

In unserer Gruppe von 42 Patienten traten noch während ihres Spitalaufenthaltes bei 9 Kindern Recidive auf. Bei 4 Kindern dieser Recidivgruppe stellte sich ein zweites und bei einem Fall ein drittes Recidiv ein.

Mit zwei Ausnahmen handelte es sich dabei um «A-Fälle» (Fälle ohne infektiöse Komponente), und unter diesen wiederum recidivierten häufiger die schweren. Die Rückfälle traten ein nach Remissionszeiten von 12 Std. bis 30 Tagen, im Mittel nach 10 Tagen. Zu ihrer Therapie wurde bei 6 Patienten mit insgesamt 9 Recidiven wiederum Cortison verwendet. Die dazu benötigte Menge von 480 mg während 9 Tagen im Durchschnitt unterscheidet sich kaum von der Therapie der Ersterkrankung. Einzig die Zeit von durchschnittlich 3,5 Tagen bis zur Wiedererlangung der Be-

schwerdefreiheit ist kürzer im Vergleich zu 6 Tagen in der ersten Phase.

Es sei hier als Beispiel über einen Knaben berichtet, der in seiner körperlichen Entwicklung durch die ständig wiederkehrenden Asthmaanfälle stark beeinträchtigt war. Erst durch eine längere Behandlungszeit mit Cortison und ACTH wurde eine recidivfreie Periode erreicht, die zwei Jahre dauerte.

Fall J. V.: Schon als Zweijähriger machte der Knabe seinen ersten Asthmaanfall durch. Aus einer Asthmatikerfamilie stammend und mit drei Geschwistern, die ebenfalls an Asthma leiden, hatte das Kind in den folgenden Jahren sozusagen nach jedem Schnupfen einen Anfall; mehrere davon entwickelten sich zu einem schweren Status asthmaticus. Behandlungsversuche mit Taumasthma, Hochgebirge und Seeklima waren ohne Erfolg. Zwischen seinem 10. und 14. Lebensjahr wurden die ständig wiederkehrenden Anfälle mit Jodkali, Asthmolysin und mit Klimakuren zu bekämpfen versucht. 15jährig hatte er bei einer Körperlänge von 159 cm ein Gewicht von 34,5 kg, was ein Defizit von 16 kg gegenüber der Norm bedeutete. Das in seiner Entwicklung stark gehemmte Kind hatte einen starren faßförmigen Thorax mit vorspringendem Sternum und nur geringen Atemexkursionen. Zu diesem Zeitpunkt wurde erstmals ein starker Asthmaanfall mit Cortison coupiert und damit eine 14tägige Cortisontherapie mit Einzeldosen von bis zu 200 mg i.m. eingeleitet. Die folgende beschwerdefreie Zeit dauerte 5 Monate. Die nun wiederum eingetretenen Recidive waren leichter Art als früher. Trotzdem wurde zu deren Therapie wieder Cortison verwendet. Eine 4wöchige Cortisonbehandlung mit total 550 mg und eine über 3 Monate sich erstreckende ACTH-Behandlung von insgesamt 120 Einheiten hatten zur Folge, daß dem Knaben vom Tage der ersten Cortisonapplikation an für 2 Jahre eine sozusagen anfallsfreie Zeit geschaffen wurde. Sie gestattete ihm einen ungestörten Schulbesuch, der Knabe gedieh und sein körperlicher Rückstand war nur noch 8 kg hinter dem Sollgewicht. 17jährig erkrankte der Junge wieder an Asthma bronchiale im Anschluß an einen Infekt.

Epikrise: Nach 13 Jahren ständig recidivierender Asthmaanfälle wurde durch Cortison und ACTH für 2 Jahre eine beschwerdefreie Zeit geschaffen. Das in seiner Entwicklung stark gehemmte Kind holte in dieser Zeit einen großen Teil seines Rückstandes ein.

Komplikationen.

Komplikationen, hervorgerufen durch die Hormontherapie, waren bei unsern Kindern in 2 Fällen zu beobachten.

1. Fall (M. St.), Vollmondgesicht.

Diese als Nebenwirkung der Cortisontherapie bekannte Erscheinung trat auf bei einem 2½jährigen Mädchen. 8 Tage nach Absetzen einer Cortisonbehandlung von total 510 mg während 17 Tagen, also einer ganz durchschnittlichen Menge, hatte sich bei dem Kinde ein Vollmondgesicht entwickelt. Die

Gewichtszunahme betrug in den 27 Tagen seit der ersten Cortisonapplikation 1300 g, also 48 g pro Tag. Dies ist etwas höher als die durchschnittliche Gewichtszunahme unter Cortisontherapie (s. später).

Epikrise: Vollmondgesicht nach einer in normalen Dosen gehaltenen Cortisontherapie. Parallel dazu eine überdurchschnittliche Gewichtszunahme.

Um der gefährlichen Eigenschaft des Cortisons, die Resistenz gegen Infekte herabzusetzen, entgegenzuwirken, wurde mit 3 Ausnahmen in allen Fällen neben dem Cortison Sulfonamide oder Antibiotica gegeben. Trotzdem ist bei einem Kind ein Abszeß aufgetreten:

2. Fall (R. M.), Abszeß.

Bei einem 4jährigen Knaben entwickelten sich am letzten Tage einer 14-tägigen Cortisonbehandlung 2 Abszesse am rechten Bein. Er hatte in dieser Zeit 775 mg Cortison erhalten. Vom ersten Tage der Cortisonverabreichung an wurde Penadur (3 Teelöffel p. die) gegeben. Der Eiterabstrich ergab einen auf Penicillin resistenten *Staphylococcus aureus haemolyticus*. Mit Aureomycin, 350 mg p. die, war nach 8 Tagen der Abszeß geheilt.

Epikrise: 2 Abszesse am Bein nach einer durchschnittlich dosierten Cortisonbehandlung mit Penadur als Infektionsprophylaxe. Der Erreger war ein Penicillin-resistenter *Staphylococcus aureus haemolyticus*.

Ein weiteres Beispiel zeigt, wie diese Hormonbehandlung ohne Antibioticaschutz schwerwiegende Folgen haben kann:

Fall R. H., Lungenabszeß.

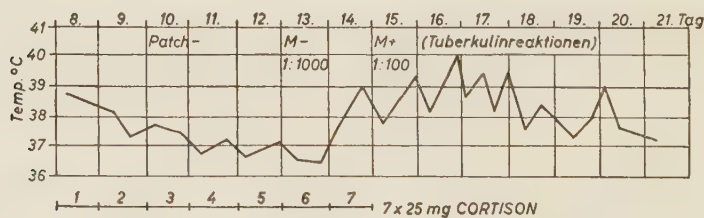
Schon mit 6 Jahren war das Kind wegen Asthma bronchiale 6 Wochen im Basler Kinderspital in Behandlung. Drei Jahre später war das Mädchen, 9jährig, wegen seines Asthmas in einem Luftkurort. Dort erhielt es während 4 Monaten regelmäßig ACTH zur weiteren Behandlung des Asthma bronchiale, aber ohne gleichzeitigen Antibiotica-Schutz. In der Folge traten plötzlich hohe Temperaturen auf, Husten und Schmerzen in der linken Brustseite. Diese Beschwerden führten zum Verlassen des Kurortes und zum Eintritt in das Kinderspital Basel. Hier wurde ein mächtiger linksseitiger Lungenabszeß festgestellt. Die Punktion ergab reichlich rahmigen Eiter, als Erreger fand sich *Staphylococcus aureus haemolyticus*, auf Penicillin völlig resistent. Die Abszeßhöhle wurde täglich punktiert und mit Kochsalzlösung gespült. Streptomycin und Terramycin wurden lokal appliziert, allgemeine Therapie mit Aureomycin. Der Erfolg blieb aus, eine ungenügende Entleerung der Abszeßhöhle und hohe septische Temperaturen machten eine Büllau-Drainage notwendig. In der vierten Woche verkleinerte sich dann die Abszeßhöhle, die Temperatur blieb subfebril, die SR besserte sich von 91/110 beim Eintritt auf 18/34. Nachdem die Antibiotica-therapie noch 2 Mt. lang weitergeführt worden war, verschlechterte sich nach deren Absetzen die SR wieder, auf dem Röntgenbild war an der Stelle der Abszeßbildung eine verstärkte Verschattung zu sehen. Erst nach einer nochmaligen 4 Wochen langen Behandlung mit Terramycin konnte das Kind geheilt aus der Spitalpflege entlassen werden.

Epikrise: Ein schwerer Lungenabszeß entwickelte sich nach 4 Monaten ACTH-Therapie ohne Antibiotikaschutz. Punktion des Abszesses, Bülau-Drainage und massive Antibioticatherapie führten nach 4 Monaten endlich zur Heilung.

Eine andere bekannte Nebenerscheinung ist die Aktivierung der Tbc durch Cortison. Ein solcher Fall aus dem Basler Kinderspital sei hier kurz besprochen:

Fall B. H., Tbc-Aktivierung.

Das Mädchen machte im Alter von 11 Monaten seinen ersten Asthmaanfall durch. Vier Wochen später wiederholten sich die Anfälle, waren aber mit der üblichen Therapie durch Taumasthman, Coramin-Ephedrin und Asthmolysin nicht zu beeinflussen. Das Kind wurde nun im Zustand schwerster expiratorischer Dyspnoe, Husten, Temperatur von $38,8^{\circ}$ als Notfall ins Spital aufgenommen. Eine Röntgenaufnahme beim Eintritt zeigte streifige Verschattung beider Oberfelder. Die Diagnose asthmoide Bronchitis wurde gestellt, das Kind erhielt Aureomycin, Ipedrin, Taumasthman und Cortison, 25 mg pro die. 5 Tage nach Spitaleintritt war die Atmung wieder normal und die Verschattung im Röntgenbild zurückgegangen. Am 6. Tag stieg die Temperatur plötzlich von $36,5^{\circ}$ auf 39° , am folgenden Tag noch höher. Die Cortisonmedikation wurde nach einer Totalmenge von 7mal 25 mg abgestellt und wegen Verdachts auf Drug fever auch das Aureomycin. Nach drei Tagen war das Fieber wieder gesunken, *Mantoux 1 : 100 wurde positiv*, nachdem die vorher angestellte Patchprobe und *Mantoux 1 : 1000* negativ waren. Die SR hatte sich von 12/34 auf 74/98 verschlechtert, die Weltmann-Reaktion war 3. Man dachte an eine miliäre Tbc. Nach ein paar Tagen erfolgte ein neuer Temperaturanstieg mit starker expiratorischer Dyspnoe. Auf Grund eines neuen Thorax-Röntgenbildes konnte in der Folge die Diagnose Hilusdrüsen-Tbc gestellt werden. Nach einer 18 Wochen langen Rimifon- und Streptomycintherapie konnte das Kind geheilt entlassen werden.



Teilreproduktion der Fiebertabelle von Kind B. H.

Epikrise: Fragliche Aktivierung einer latenten Tbc nach 7 Tagen Cortison zu 25 mg. Anschließend Rimifon- und Streptomycintherapie. Später: Ausgang in Heilung.

Im Gegensatz dazu steht ein Fall, bei dem eine inaktive Tbc durch Cortison nicht verändert wurde:

Fall U. M.: Bei dem damals 1½-jährigen Knaben wurde eine positive Moro-Reaktion festgestellt. Drei Monate später stellte sich ein deutlicher expiratorischer Stridor ein, eine Thoraxaufnahme zeigte einen bipolaren Primärkomplex links, die Temperatur schwankte zwischen 38° und 39°. Das Kind wurde nun zu Hause mit Rimifon behandelt. Ein plötzlicher starker Anfall von Dyspnoe mit Cyanose machte eine notfallmäßige Einlieferung in die Klinik notwendig. Die Rimifontherapie wurde weitergeführt, gegen das Asthma wurden mit wenig oder nur kurzem Erfolg Taumasthman, Asthmolysin und Kurzwellen versucht. Da die Atmung dyspnoisch blieb, wurde in der dritten Woche trotz Bedenken wegen der Tbc-Aktivierung während drei Tagen insgesamt 90 mg Cortison verabreicht. Die Atmung wurde bald nach der ersten Injektion freier. Ein nach kurzer Zeit erfolgtes Recidiv wurde während 10 Tagen mit total 750 mg Cortison behandelt, wodurch die Atmung bis zum Austritt — 14 Tage nach dem Absetzen der Cortisontherapie — normal blieb.

Zur Zeit dieser relativ hoch dosierten Recidivbehandlung war die spezifische Therapie mit Rimifon bereits schon eingestellt. Trotzdem war das Infiltrat beim Austritt weitgehend zurückgebildet und auch klinisch war in diesem Fall von einer Aktivierung der Tbc nichts zu sehen.

Epikrise: Asthma bronchiale bei einem bereits mit Rimifon behandelten tuberkulösen Primärkomplex. Eine Cortisontherapie gleichzeitig mit der Rimifongabe und eine Recidivbehandlung mit Cortison nach Absetzen des Rimifons vermochte die inaktive Tbc nicht zu aktivieren.

Eine letzte bei unsern Kindern beobachtete Cortison-Nebenwirkung war die *Gewichtszunahme*.

Die Gewichtszunahme wurde bestimmt aus der Differenz des Körpergewichtes zu Beginn der Cortisontherapie mit dem höchsten innerhalb von 30 Tagen erreichten Gewicht. Zum Vergleich wurde eine Gruppe von Kindern genommen, die wegen Bronchitis asthmatica hospitalisiert waren und deren Therapie ohne Cortison blieb. Bei ihnen wurde als Gewichtszunahme der Unterschied zwischen Eintritts- und Maximalgewicht innerhalb von 30 Tagen errechnet.

Das Resultat war folgendes: Bei 41 Vergleichsfällen ohne Cortisontherapie war die Zunahme 9 g pro die, bei 41 mit Cortison behandelten 44 g pro die im Durchschnitt.

Die höchste Gewichtszunahme unter Cortison war 2000 g in 7 Tagen (= 290 g pro die), aus der Vergleichsgruppe 1000 g in 10 Tagen (= 100 g pro die).

Beispiel eines «Versagers».

Fall P. H.: Der eine Woche alte Säugling wurde wegen einer röntgenologisch festgestellten Verschattung im rechten Unterfeld in die Klinik eingewiesen. Man stellte die Diagnose auf Bronchopneumonie und behandelte das Kind

TABELLE II.
Gewichtszunahme unter Cortisontherapie.

Fall	Mit Cortison		Vergleichsgruppe	
	gr	in Tagen	gr	in Tagen
1	400	28	600	17
2	10	9	250	15
3a	0	14	1000	10
b	200	7	250	18
4	2000	14	0	14
5	250	14	200	17
6	2000	7	100	12
7	800	7	500	14
8	1300	20	500	14
9	250	14	100	17
10	— 150	10	350	14
11	— 150	7	— 400	17
12	0	14	0	14
13	— 1000	10	200	21
14	200	6	100	11
15	700	20	— 50	29
16	900	20	0	10
17	800	16	100	15
18	500	10	200	18
19	1000	18	300	13
20	800	7	100	6
21	— 200	11	740	29
22	200	7	— 200	15
23	0	14	0	12
24	100	10	0	30
25	350	21	250	14
26	250	10	100	14
27	200	14	400	15
28	150	18	— 500	14
29	500	13	— 300	13
30	(keine Werte)			
31	300	30	1300	16
32	600	7	150	6
33	3000	24	— 1800	20
34	700	14	400	6
35 *				
36	1100	28	300	15
37	1300	16	400	13
38	700	12	— 300	10
39	300	8	200	19
40	800	20	100	7
41	1100	28	500	22
42	— 200	30	— 100	14

* Fall 35 mit *Ultracorten*: 2500 g in 12 Tagen = 208 durchschnittlich p. die. Unter *Ultracorten* sollte die Gewichtszunahme kleiner sein als mit Cortison. Bei unserm Fall, welcher in schlechtem Ernährungszustand in Spitalbehandlung kam, handelte es sich zum kleinsten Teil um Wasserretention, sondern um eine echte Gewichtszunahme.

mit Penicillin. Nach 8 Wochen — die Bronchopneumonie war praktisch geheilt — trat plötzlich ein expiratorischer Stridor und auskultatorisch Giemen und Pfeifen über beiden Lungen auf. Da seit Spitaleintritt die Eosinophilen von 2% auf 9% gestiegen waren, dachte man an asthmoide Bronchitis und begann mit der Cortisonbehandlung. Zehn Tage lang wurden täglich 15 mg per os gegeben, dazu Ipedrin und der Bronchitiskessel. Aber der Befund blieb unverändert. Am Tage des leider vorzeitigen Spitalaustrittes war noch über der ganzen Lunge ein diffuses Giemen und Pfeifen zu hören, die Atmung war karchelnd, ohne eine eigentliche Dyspnoe zu sein. Gesicht und Extremitäten waren cyanotisch.

Epikrise: Ein Kind mit der Diagnose asthmoide Bronchitis wurde erfolglos mit Cortison behandelt. Schuld daran war eine falsche Diagnose, denn es handelte sich um einen Fall von spastischer Bronchitis oder eventuell von Pancreasfibrose.

Beispiel eines erfolgreich behandelten Falles.

Fall E. B.: Das 2jährige Mädchen verfiel, ohne früher je solche Anfälle gehabt zu haben, in einen Zustand stärkster Dyspnoe, der 2 Tage andauerte. Drei Wochen später war das Kind wieder dyspnoisch, erbrach einen Ascaris und wurde wegen der immer noch anhaltenden Atemnot in die Klinik eingewiesen. Bei seinem Eintritt war das Kind fast bewußtlos, die Atmung war mühsam mit besonders schwerer expiratorischer Dyspnoe, epigastrische Einziehungen, Cyanose des Gesichts, vor allem circumoral, und der Extremitäten. Bei der Auskultation war vom Atemgeräusch wegen des hauptsächlich expiratorisch vorherrschenden Giemens und Pfeifens fast nichts zu hören.

Das Mädchen erhielt 1 ccm Asthmolysin und 2mal 25 mg Cortison i.m. neben Penicillin und Coramin/Sympatol. Schon am folgenden Tag war der Zustand viel besser, die Atmung ruhig und das Kind wieder munter. Am 2. Tag erhielt das Kind 60 mg Cortison i.m., am 3. Tag wurde bei dem deutlich gebesserten Zustand auf perorale Cortisonmedikation übergegangen, 25 mg pro die. Am 5. Tag war die Atmung vollkommen ruhig, auskultatorisch noch ein schwaches expiratorisches Giemen. Die Cortisonbehandlung wurde noch 7 Tage lang mit absteigenden Dosen bis zu 10 mg p. die weitergeführt. Am Ende dieser Behandlungsperiode waren auch die diskretesten auskultatorischen Zeichen verschwunden.

Da im Stuhl Ascarideneier gefunden wurden, führte man abschließend eine Helminal- und Chenopodiumkur durch.

Epikrise: Bei einem schweren Status asthmaticus wurde Cortison i.m. kombiniert mit Asthmolysin und Penicillin initial, später Cortison allein mit gutem Erfolg gegeben. Deutliche Besserung nach 3 Tagen, normale Atmung nach 5 Tagen.

Beispiel eines Scheinerfolges.

Fall H. B.: Der 7 Jahre alte Knabe litt schon seit seinem ersten Lebensjahr an Asthma bronchiale. Mit 5 und 6 Jahren war er deswegen im Basler Kinderspital und wurde dort erfolgreich mit Cortison behandelt. Bei seinem letzten Spitalaufenthalt erhielt das Kind wieder zur Therapie seiner starken Asthma-

anfälle Cortison. Am Tage, an dem das Kind hätte nach Hause entlassen werden sollen, trat ein schwerer Anfall auf; mit 100 mg Cortison konnte er coupiert werden.

Es war dies bereits das zweite Mal, daß der Knabe auf die bevorstehende Entlassung mit einem Asthmaanfall reagierte und mit Cortison daraufhin erfolgreich behandelt wurde. 10 Tage später, genau mit dem Absetzen der Cortisontherapie zusammenfallend, trat erneut ein Anfall auf. Statt Cortison wurde dem Kinde Redoxon-Tabletten gegeben, die es aber ausdrücklich unter dem Namen Cortison erhielt. Sofort stellte sich eine Besserung ein. Damit war man in der Annahme bestärkt, daß die Entlassung nach Hause und das Absetzen der Therapie als Ankündigung der baldigen Entlassung diese Anfälle auslöse. Das dabei verabreichte Cortison bedeutete für das Kind die gewünschte Verlängerung des Spitalaufenthaltes und führte so zum Verschwinden des Asthmas. Die psychiatrische Untersuchung bestätigte, daß das elterliche Milieu an der eigenartigen Abwehrreaktion des Kindes schuld sei.

Epikrise: Aus Angst vor dem häuslichen Milieu produzierte ein Kind am Entlassungstage Asthmaanfälle, die mit Cortison schlagartig gebessert wurden. Der Erfolg dieser Therapie hatte aber als tatsächlichen Grund die gewünschte Verlängerung des Spitalaufenthaltes.

Einige Angaben über die Dosierung der Cortisontherapie bei Asthma (Literatur):

Unter den Arbeiten über dieses Thema fanden sich nur in wenigen zahlenmäßige Angaben über Applikation, Dosierung und Erfolg bei Cortisonbehandlung, welche unsern Resultaten gegenübergestellt werden könnten (25, 26, 27, 37, 52, 53).

Die nachfolgenden Ergebnisse stammen aus 6 verschiedenen Mitteilungen, in denen zusammengefaßt über 88 Fälle berichtet wird. Darunter befinden sich nur 18 Kinder im Alter von 21 Monaten bis 17 Jahren.

1. Initialtherapie.

Sie beträgt 100 bis maximal 200 mg für den Erwachsenen, wobei diese Initialdosis die höchste der ganzen Behandlungszeit war. Erfolg, d. h. Symptombefreiheit innerhalb von 24 Std., z. B. bei 6 von 17 Patienten.

2. Nachfolgende Therapie, Applikation und Dosierung.

Appliziert wurde i.m. und per os, bei Kindern mehrheitlich peroral. Die Totaldosis beträgt für den Erwachsenen 500—1700 mg, durchschnittlich 100 mg, während einer Behandlungsdauer von 6 bis 18 Tagen, im Mittel 10 Tagen.

Für das Kind wird die Totaldosis 360—1300 mg angegeben, während einer Therapiedauer von 7 bis 13 Tagen, im Durchschnitt 10 Tagen.

Erfolg: Von einer Gruppe von 48 (Erwachsenen und Kindern) werden nur 3 Versager gemeldet, bei den Kindern keine.

Nach der ersten Cortisongabe trat eine subjektive Besserung nach 3—24 Std., spätestens nach 3 Tagen ein. In schwersten Fällen wurde die Beschwerdefreiheit erst nach 10—14 Tagen erreicht.

3. *Recidive.*

Von den hier besprochenen Fällen litten alle Erwachsenen schon seit 10—20 Jahren an Asthma, die Kinder seit ihrem ersten Lebensjahr. Entsprechend dieser Auswahl traten die Recidive bei 100% ein. Die Remissionsdauer nach Absetzen der Therapie war beim Erwachsenen 0—180 Tage, im Durchschnitt 28 Tage, beim Kind ebenfalls 0—180 Tage, durchschnittlich aber 40 Tage.

4. *Komplikationen.*

Die hier beschriebenen Cortison-Nebenwirkungen sind bei ganz durchschnittlichen Dosen und Behandlungszeiten aufgetreten.

Von einer Gruppe von 59 Patienten: 3 Gesichts- und Knöcheloedeme, 1 Acne, 3 Amenorrhöen, 1 Psychose, 3 Gastrointestinalerkrankungen leichter Art.

Von einer Gruppe von 22 Patienten: 1 Knöcheloedem, 6 Gewichtszunahmen.

TABELLE III.

Gegenüberstellung: Literatur — eigene Beobachtungen.

	Literatur	Eigene Beobachtungen
<i>Initialtherapie:</i>		
Dosis	100—200 mg (Erw.)	15—110 mg (Kind)
Erfolg bei (innert 24 Std.)	35%	53%
<i>Spätere Therapie (Kind):</i>		
Totalmenge	360—1300 mg	90—1450 mg
Dauer, durchschn.	10 Tage	10 Tage
Versager	3 von 48 (Erw. + Kind)	1 von 42 (Kind)
<i>Recidive (Kind):</i>		
Häufigkeit	100%	21%
Remissionsdauer, durchschn.	40 Tage	10 Tage

Aus Tabelle III ergibt sich, daß die Initialtherapie mit Cortison bei unsern Kindern erfolgreich war. Auch die Häufigkeit der Recidive ist bei den eigenen Beobachtungen kleiner, während die mittlere Remissionsdauer in der Literatur größer ist. Dieser Unterschied ist in der Tatsache begründet, daß die Patienten aus der Literatur eine Auswahl schwerster Fälle bedeuten, die erst mit Cortison behandelt wurden, nachdem mit den herkömmlichen Mitteln kein Erfolg zu verzeichnen war, während unsere Kinder zum Teil schon am ersten Krankheitstag Cortison erhielten. Auch wurden die Fälle aus der Literatur über einen längeren Zeitraum beobachtet, weshalb über mehr Recidive und längere Remissionszeiten berichtet werden konnte. Die mittlere Behandlungsdauer und die totalen Cortisonmengen sind in der Literatur und bei uns dieselben. Der Unterschied in den Minimaldosen beruht darauf, daß bei uns das jüngste Kind 1 Woche alt war, bei den Fällen aus der Literatur 21 Monate.

Ergebnisse der Literaturstudie.

1. Cortison beeinflusst den anaphylaktischen Schock beim Tier; das aktive Arthus-Phänomen und die Prausnitz-Küstner'sche Reaktion werden abgeschwächt. Cortison vermindert die γ -Globulinkonzentration, die Antikörperbildung im Tierversuch wird herabgesetzt.

Es bestehen ferner indirekte Zusammenhänge zwischen Histaminstoffwechsel und NNR-Hormonen. Auch ist erwiesen, daß Cortison Entzündungen bakterieller und allergischer Genese zu hemmen vermag.

2. Die klinische Anwendung von Cortison bei Asthma bronchiale führt bei 80% der Fälle zu einer Besserung, bei der Hälfte davon sogar zu einem vollständigen Verschwinden der Symptome.

Recidive sind sehr häufig, sie treten 3—4 Wochen nach Absetzen der Therapie wieder auf.

Die Dosierung ist für den Erwachsenen 100—200 mg p. die, für das Kind die Hälfte oder $\frac{3}{4}$ dieser Dosis, p.o. oder i.m., appliziert während 8—10 Tagen.

Die über Monate verabreichten kleineren Mengen von 75 mg pro die zur Vermeidung der häufigen Rückfälle führen gerne zu Nebenwirkungen, die aber auch unter einer kürzeren Therapie-dauer beobachtet werden.

Die häufigsten Nebenerscheinungen sind Gewichtszunahmen durch echte Adipositas oder durch Oedeme, Acne, Menstruationsstörungen und gesteigerte Infektanfälligkeit.

Zusammenfassung.

1. In unserem Krankengut von 42 Fällen hat sich bestätigt, daß die infektiöse Komponente des Asthmas beim Kinde unter 2 Jahren häufiger ist.

2. Die wirksamste Initialtherapie zur Coupierung eines Anfalls ist Cortison allein oder kombiniert mit Asthmolysin.

3. Der therapeutische Erfolg einer ersten Cortisongabe läßt sich durch vorangegangene Behandlungsversuche mit andern Mitteln nicht beeinflussen.

4. Nach minimal 1, maximal 6 Tagen wird bei 95% der Fälle eine vollständige Beschwerdefreiheit erreicht.

5. Applikation intramuskulär für die Initialtherapie, per os für die folgende Behandlung.

6. *Die Dosierung:* richtet sich nach dem Alter des Kindes und nach der Schwere des Falles.

Bis zu 18 Monaten wird 15 bis maximal 50 mg pro die gegeben, für ältere Kinder 50—75 mg, maximal 100 mg pro die.

Die Maximaldosen gelten für die schweren Fälle. Als einen solchen schweren Zustand möchten wir ein klinisches Bild mit starker Dyspnoe, Beanspruchung der auxiliären Atemmuskulatur, Gesichtscyanose und auskultatorischem Giemen und Pfeifen bezeichnen.

Initial ist meist die Maximaldosis nötig.

Im Mittel werden insgesamt 450 mg Cortison in einer Behandlungsperiode von 10 Tagen gegeben.

7. Auch bei einer durchschnittlich dosierten Hormontherapie können Komplikationen als Nebenwirkungen des Cortisons auftreten. Ein cushing-artiges Vollmondgesicht, ein Abszeß am Bein und in 34 Fällen eine zum Teil beträchtliche Gewichtszunahme konnten beobachtet werden.

Summary.

1. In our material of 42 cases, it was confirmed that the infectious component of asthma is more frequent in children under two years.

2. The most effective initial therapy to check an attack is cortisone alone or combined with asthmolysin.

3. The therapeutic success of the first cortisone administration is not influenced by previous attempts at therapy with other drugs.

4. After minimally 1 or maximally 6 days, a complete freedom from symptoms was achieved in 95% of cases.

5. Intramuscular application is used for the initial therapy and per os for the further treatment.

6. The dosage is determined according to the age of the child and the severity of the case.

Up to 18 months, 15 up to maximally 50 mg pro die is given, for older children 50 to 75 mg, maximally 100 mg pro die.

The maximal doses are reckoned for the most severe cases. The characteristics for such a severe condition are a marked dyspnea, involvement of the entire auxiliary respiratory musculature, facial cyanosis and auscultatory whistling.

It is generally necessary to give the maximum dose initially.

As an average a total of 450 mg of cortisone is given in a period of ten days.

7. Even with an average dose of hormone therapy, complications can occur with cortisone treatment. A Cushing-like full-moon face, an abscess on the leg, and in 34 cases a frequently considerable increase in weight can be observed.

Résumé.

1° L'étude de nos 42 cas confirme la présence d'une composante infectieuse à la base de l'asthme chez l'enfant de moins de deux ans.

2° La cortisone seule ou associée à l'asthmolysine constitue le meilleur traitement initial permettant de juguler l'accès.

3° Le résultat thérapeutique du traitement initial à la cortisone n'est pas influencé par les traitements antérieurs.

4° Dans 95 % des cas les symptômes disparurent entre le premier et le sixième jour du traitement.

5° Mode d'application : intramusculaire au début, puis par voie orale.

6° La posologie dépend de l'âge et de la gravité du cas. Jusqu'à 18 mois nous donnons 15 à 50 mg. par kg. de poids et allons jusqu'à 100 mg. chez le grand enfant, en réservant les doses maxima aux cas graves caractérisés par les signes suivants : dyspnée

marquée, participation de la musculature respiratoire auxiliaire, visage cyanosé, sibilance à l'auscultation.

Au début du traitement nous employons presque toujours la dose maxima. La dose totale répartie sur 10 jours est en moyenne 450 mg.

7° L'apparition de complications telles que visage en pleine lune (*Cushing*), abcès, augmentation sensible de poids ne dépend pas de la dose et fut observée dans 34 cas.

Literatur.

1. *Dougherty, T. F.*: Progr. Allergy 4, 319-360; The Mechanisms of Action of Adrenocortical Hormones in Allergy. S. Karger, Basel-New York 1954. — 2. *Hoene, R., L. Coutou, A. Horava, J. Procopio, A. Robert and E. Salgado*: J. All. 23, 343, 1952. — 3. *Germuth, F. G., and B. Ottinger*: Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 74, 817, 1950. — 4. *Fischel, E.*: Bull. N.Y. Acad. Med. 26, 255, 1950. — 5. *Long, J. P., and C. B. Favours*: Bull. John Hopk. Hosp. 87, 186, 1950. — 6. *Rose, B., J. Pare, K. Pump and R. L. Stanford*: Canad. Med. Ass. 62, 6, 1950. — 7. *Zeller, M., Th. G. Randolph and J. P. Rollins*: Ann. Allergy 8, 163, 1950. — 8. *Leith, W., M. J. Graham and W. S. Burrage*: J. All. 22, 99, 1951. — 9. *Mirick, G.*: J. Clin. Invest. 29, 836, 1950. — 10. *Mirick, G.*: Bull. John Hopk. Hosp. 88, 332, 1951. — 11. *Forsham, P. H.*: First Clinical ACTH Conference, 489, 1950. — 12. *Criep, L. H., A. I. Schepartz, M. I. Levine and R. S. Totten*: J. All. 26, 519, 1955. — 13. *Baldwin, H. S., and P. F. de Gara*: J. All. 23, 15, 1952. — 14. *Friedman, H. T.*: J. All. 24, 342, 1953. — 15. *Havens, W. P., J. M. Shaffer and C. J. Hopke*: J. Immunology 68, 389, 1952. — 16. *Bjorneboe, M., E. Fischel and H. C. Stoerk*: J. Exp. Med. 93, 37, 1951. — 17. *Newson, S. E., and M. Darrach*: Canad. J. Biochem. a. Physiol. 32, 372, 1954. — 18. *Halpern, B. N., G. Mauric, A. Holtzer and M. Briot*: J. All. 23, 303, 1952. — 19. *Mitchell, R. G., G. B. Logan, C. A. Peters and L. L. Henderson*: J. All. 25, 68, 1954. — 20. *Rose, B.*: J. All. 25, 168, 1954. — 21. *Carrier, H. M., and C. F. Code*: J. All. 21, 258, 1950. — 22. *Spain, W. C., V. J. Fontana and M. B. Strauss*: J. All. 23, 242, 1952. — 23. *Rose, B.*: Recent Advances in Hormone Research VII, N.Y. 1952. — 24. *Rose, B., T. W. Fyles and E. H. Venning*: J. All. 26, 1, 1955. — 25. *Schwartz, E.*: J. All. 22, 1, 1951. — 26. *Feinberg, S. M., Th. B. Dannenberg and S. Malkiel*: J. All. 22, 195, 1951. — 27. *Friedländer, S.*: J. All. 22, 291, 1951. — 28. *Arbesman, C. E., M. A. Schneider, D. G. Greene and H. Osgood*: J. All. 23, 293, 1952. — 29. *Burrage, W. S., J. W. Irwin and J. S. Gibson*: J. All. 23, 310, 1952. — 30. *Hampton, S. F.*: J. All. 23, 493, 1952. — 31. *Bickerman, H. A., and A. L. Barach*: J. All. 25, 312, 1954. — 32. *McKendry, I. B. R., H. Schwartz and M. Hall*: Canad. Med. Ass. J. 70, 244, 1954. — 33. *Arbesman, C. E., and R. J. Ehrenreich*: J. All. 26, 189, 1955. — 34. *Brown, E. A.*: Ann. All. 10, 356, 1952. — 35. *Friedlaender, S., and A. S. Friedlaender*: J. Amer. Med. Assoc. 146, 1381, 1951. — 36. *Mandel, W., M. J. Singer, H. R. Gudmundson, L. Meister and F. W. S. Modern*: J. Amer. Med. Assoc. 146, 546, 1951. — 37. *Schwartz, E.*: J. Amer. Med. Assoc. 147, 1734, 1951. — 38. *Boland, E. W.*: J. Amer. Med. Assoc. 150, 1281, 1952. — 39. *Feinberg, S. M., S. Malkiel and F. C. McIntire*: J. All. 24, 302, 1953. — 40.

- Lowell, F. C., I. W. Schiller, S. E. Leard and W. Franklin: J. All. 24, 112, 1953. — 41. Sánchez, E. R.: Semana Med., Buenos Aires 60, 811, 1953 in J. Amer. Med. Assoc. 154, 1140, 1954. — 42. Kühne, O., P. Schmidt und E. Kania: Dtsch. med. Wschr. 79, 78, 1954 in J. Amer. Med. Assoc. 154, 1230, 1954. — 43. Finke, W., N.Y. Med. J. 54, 2685, 1954 in J. Amer. Med. Assoc. 157, 183, 1954. — 44. Irwin, I. W., Ph. H. Henneman, D. M. K. Wang and W. S. Burrage: J. All. 25, 201, 1954. — 45. Gelfand, H. H.: J. All. 24, 510, 1953. — 46. Stier, R. A., S. M. Feinberg, S. Malkiel and M. D. Werle: J. All. 23, 395, 1952. — 47. Eisenstadt, W. S., and E. B. Cohen: Ann. All. 13, 252, 1955. — 48. Swift, S.: Ann. All. 12, 172, 1954. — 49. Heller, J. H., and P. B. Cowles: Clin. Research Proc. 2, 93, 1954 in Merck's Cortisone Investigator, Bd. IX, No. 6, 1954. — 50. Henneman, Ph. H., D. M. K. Wang, J. W. Irwin and W. S. Burrage: J. Amer. Med. Assoc. 158, 384, 1955. — 51. Randolph, Th. G., and J. P. Rollins: Ann. All. 8, 149, 1950 und J. All. 21, 288, 1950. — 52. Cooke, R. A., W. B. Sherman, A. E. O. Menzel, H. B. Chapin, C. M. Howell, R. B. Scott, B. A. Myers and L. M. Downing: J. All. 22, 211, 1951. — 53. Glaser, J., S. C. Siegel, J. C. Goldstein and R. S. Meltzer: Ann. All. 9, 292, 1951. — 54. Chobot, R., J. H. Uvitsky and H. Dundy: J. All. 22, 106, 1951.

Adresse des Autors: Dr. Felix Wyler, Kluserstraße 24, Basel (Schweiz).
